

С.С. Лазуко, С.С. Скринаус

ДИБАЗОЛ МОДУЛИРУЕТ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Целью исследования было выяснить роль дибазола в эндотелийзависимой NO-опосредуемой вазодилатации, а также его эффект на функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов артериальных сосудов крыс. Было установлено, что дибазол усиливает эндотелийзависимую дилатацию изолированного кольца аорты крыс, а также чувствительность эндотелиоцитов к ацетилхолину. Это дает основание говорить о дибазоле как о средстве, модулирующем эндотелийзависимое расслабление. Дибазол усиливает не только высвобождение монооксида азота, но и действует на другие механизмы эндотелийзависимой дилатации. Эффект NO частично опосредуется калиевыми каналами гладкомышечных клеток сосудов. Блокада АТФ-чувствительных калиевых каналов приводила к усилению эндотелийзависимой NO-опосредуемой вазорелаксации по сравнению с контрольной группой животных, причем при добавлении в ванночку для перфузии дибазола этот эффект исчезал. На основании представленных данных можно заключить, что, во-первых, механизм действия дибазола и глибенкламида сходен; во-вторых, дибазол частично реализует свой эффект через активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Ключевые слова: дибазол, АТФ-чувствительные калиевые каналы, эндотелий, монооксид азота.

ВВЕДЕНИЕ

Дибазол — лекарственное средство, которое применяется в неотложной терапии при купировании гипертонических кризов, в педиатрии и иммунологии [1]. Он относится к группе миотропных спазмолитиков, общетонизирующих средств и адаптогенов. Лекарственное средство

оказывает сосудорасширяющее, спазмолитическое, иммуностимулирующее действие. Непосредственно расслабляет гладкие мышцы кровеносных сосудов и внутренних органов. Иммуностимулирующая активность связана с регуляцией соотношения концентраций циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в

иммунных клетках (повышает содержание цГМФ), что приводит к пролиферации зрелых сенсibilизированных Т- и В-лимфоцитов, секреции ими факторов взаимного регулирования, кооперативной реакции и активации конечной эффекторной функции клеток. Внутриклеточный механизм расслабления гладкомышечных клеток под влиянием дибазола не известен. Считается, что одной из возможных мишеней его действия является фосфодиэстераза – фермент, разрушающий циклические нуклеотиды, в частности, ц-ГМФ. Если учесть тот факт, что образование ц-ГМФ находится под контролем монооксида азота, образующегося в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, можно предположить, что одним из механизмов сосудорасширяющего действия дибазола может быть активация эндотелийзависимой опосредуемой монооксидом азота дилатации сосудов. В связи с этим, мы решили выяснить влияние дибазола на ацетилхолинзависимое расслабление кольца аорты, а также взаимосвязь с системой синтеза монооксида азота.

Известно, что в регуляции тонуса сосудов важную роль играют АТФ-чувствительные калиевые каналы (K_{ATP} -каналы), деятельность которых находится под влиянием монооксида азота эндотелиального происхождения [2]. Наиболее сильным регулятором диаметра сосудов являются факторы, выделяемые эндотелием. Одним из таких факторов является оксид азота (NO) – сильный вазодилатор в разных областях сосудистого русла. В настоящее время известно, что вазодилаторный эффект NO опосредуется различными механизмами. Помимо его основного влияния на активность растворимой гуанилатциклазы (pGC) еще одним из таких механизмов является активация оксидом азота и донорами NO калиевых каналов в сосудистых гладких мышцах. Это приводит к выходу ионов калия из клетки, возникновению окружающего ее «калиевого облака» [2, 3] и развитию гиперполяризации мембраны. В результате этого частично инактивируются потенциалзависимые кальциевые каналы, уменьшается вход Ca^{2+} , что неминуемо будет сопровождаться ослаблением сократительного ответа.

Эксперименты, выполненные на коронарных сосудах различных видов животных с использованием блокатора K_{ATP} -

каналов глибенкламида, показали, что данные каналы принимают участие в регуляции базального сосудистого тонуса, возникновении реактивной гиперемии [4], гипоксической вазодилатации [5] и расширении сосудов, вызываемых аденозином [6]. Клинические исследования, проведенные в последнее время, продемонстрировали роль K_{ATP} -каналов в регуляции тонуса периферических сосудов человека [7]. Активация K_{ATP} -каналов приводит к гиперполяризации мембраны, которая сопровождается вазорелаксацией [2,3]. Оказывая влияние на мембранный потенциал клетки, K_{ATP} -каналы обеспечивают взаимосвязь интенсивности клеточного метаболизма с тонусом сосудов. Экспрессия данных семейств генов в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках изменяется во время сердечно-сосудистых заболеваний, тем самым приводя к изменению состава калиевых каналов в мембране и нарушению вазодилатации.

Целью исследования было выяснить роль дибазола в эндотелийзависимой NO-опосредуемой вазодилатации, а также его эффект на функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов артериальных сосудов крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 60 препаратах изолированного кольца аорты крыс линии Вистар. Эксперименты на животных проводили в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principals for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990). Каждому животному внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ед/кг) и затем под уретановым наркозом (1г/100 г веса тела) вскрывали грудную клетку, удаляли сердце, легкие, отпрепаровывали грудную аорту, иссекали ее фрагмент длиной 5-10 мм и помещали его в охлажденный до 4°C раствор Кребса-Хензелята. В охлажденном растворе фрагмент аорты тщательно очищали от жировой и соединительной ткани и лезвием вырезали кольцевой сегмент шириной 3 мм. Один конец кольцевого сегмента аорты жестко фиксировали, а другой прикрепляли к рычажку датчика силы F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, Германия). Приготовленный таким образом кольцевой сегмент аорты помещали в термостатируемую ванночку,

заполненную раствором Кребса-Хензелята следующего состава (мм/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO₄ – 1,18; KH₂PO₄ – 1,2; CaCl₂ – 2,5; NaHCO₃ – 25,0; глюкоза – 11; pH – 7,4 при температуре 37°C. Раствор насыщали карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). Регистрацию напряжения препарата, сокращающегося в изометрическом режиме, осуществляли при помощи модульного усилителя HSE. Данные заносили в компьютер, где они обрабатывались при помощи программы HSE ACAD (Германия). В течение периода стабилизации, который составлял 2 часа, каждые 15 минут обновляли омывающий препарат аорты, раствор Кребса-Хензелята. Состояние стимулируемой продукции монооксида азота эндотелием изолированного кольца аорты оценивали по величине реакции расслабления в ответ на кумулятивное введение в питательную жидкость ацетилхолина (от 10⁻¹¹ до 10⁻⁴ М, Sigma, USA) на фоне предварительного сокращения, вызванного стандартной дозой фенилэфрина (10⁻⁶ М, Sigma, USA). Результат выражали как процент расслабления от величины сокращения, полученной после введения фенилэфрина.

Для выяснения роли K_{АТФ}-калиевых каналов использовали блокатор глибенкламид (Sigma, USA). Глибенкламид растворяли в диметилсульфоксиде и вводили в термостатируемую ванночку за 15 минут до предсокращения фенилэфрином, чтобы его конечная концентрация была равна 10 мкМ.

Для определения влияния дибазола на эндотелийзависимое расслабление кольца аорты его добавляли в термостатируемую ванночку (концентрация 10⁻⁵ М) за 15 минут до предсокращения сегмента аорты фенилэфрином.

Для выяснения роли монооксида азота в эндотелийзависимом расслаблении кольца аорты использовали неселективный блокатор NO-синтазы метиловый эфир N-ω-нитро-L-аргинин (L-NAME, 1×10⁻⁴ М, Sigma, USA).

Для сравнения двух количественных признаков применялся t-критерий Стьюдента, а также использовали программное обеспечение GraphPad Prism (San Diego, California, USA). Результаты эксперимента выражали как среднее арифметическое плюс – минус ошибка средней величины $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$. Различия принимали достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ВЛИЯНИЕ ДИБАЗОЛА НА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМУЮ ВАЗОДИЛАТАЦИЮ ИЗОЛИРОВАННОГО КОЛЬЦА АОРТЫ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА

Исходное напряжение изолированных колец аорты во всех исследуемых группах составляло от 1925±81 до 2061±31 мг. Под влиянием фенилэфрина (10⁻⁶ М) прирост напряжения сегмента аорты в контроле составлял 1500±115 мг, что не отличалось от значений в исследуемых группах. Таким образом, исходные условия для действия ацетилхолина были одинаковыми.

Добавление в ванночку ацетилхолина (10⁻¹¹ – 10⁻⁴ М) приводило к дозозависимому расслаблению кольца аорты, предварительно сокращенного фенилэфрином. В контрольных изолированных кольцах аорты максимальная дилатация возникала при концентрации ацетилхолина в ванночке 10⁻⁵ М и составляла 60% от предварительного сокращения фенилэфрином. При добавлении в перфузионный раствор дибазола ацетилхолинзависимая дилатация достигала максимума при концентрации 10⁻⁵ М и составляла более 80% от прироста напряжения кольца, вызванного фенилэфрином (рисунок 1). Концентрация ацетилхолина, вызывающая полумаксимальную дилатацию аорты (EC₅₀) в контроле, составляла 1,44×10⁻⁷ М. После действия дибазола EC₅₀ снижалась до 3,49×10⁻⁹ М ($p < 0,05$, по сравнению с контролем).

Таким образом, дибазол не только усиливал ацетилхолинзависимую дилатацию кольца аорты крысы, но и повышал чувствительность эндотелиоцитов к ацетилхолину.

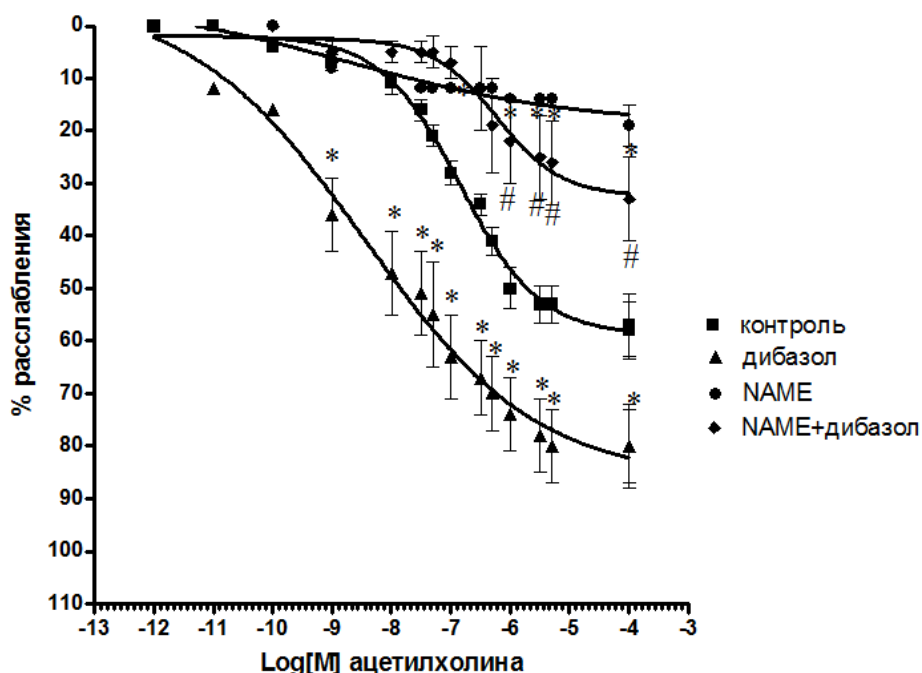
Блокада синтеза монооксида азота L-NAME приводила к незначительному расслаблению кольца аорты, вызываемому ацетилхолином, что составляло 10% от прироста его напряжения, вызванного фенилэфрином (рисунок 1). При этом чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину снижалась EC₅₀ – 2,65310×10⁻⁶ ($p < 0,05$, по сравнению с контролем (EC₅₀ – 1,44×10⁻⁷ М)).

При блокаде синтеза монооксида азота на фоне дибазола дилатация кольца аорты достигала максимума при концентрации ацетилхолина 10⁻⁵ М, однако была вы-

ражена в большей степени, чем в группе животных с блокадой синтеза NO, но без добавления дибазола, и составляла 33% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем и группой «L-NAME») от прироста напряжения кольца, вызванного фенилэфрином (рисунок 1). Следовательно, действие дибазола на ацетилхолинзависимое расслабление кольца аорты частично сохранялось и после блокады синтеза монооксида азота.

При сочетании дибазола и блокатора NO-синтазы L-NAME чувствительность гладких миоцитов изолированного сег-

мента аорты к ацетилхолину хотя и оставалась несколько ниже ($EC_{50} = 5,97 \times 10^{-7}$), чем в контроле с интактным синтезом NO ($EC_{50} = 1,44 \times 10^{-7} M$), однако увеличивалась по сравнению с группой животных с блокированным синтезом монооксида азота ($EC_{50} = 2,65310 \times 10^{-6} M$, $p < 0,05$). Следовательно, под влиянием дибазола как в условиях интактной системы NO, так и блокированной, чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину оставалась более высокой по отношению к контролю.



Примечание: По оси абсцисс – Log концентрации ацетилхолина, по оси ординат – % расслабления.
* – $p < 0,05$, по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$, по сравнению с группой «L-NAME».

Рисунок 1 – Влияние дибазола на NO-опосредуемую эндотелийзависимую вазодилатацию изолированного кольца аорты крыс в условиях блокады синтеза монооксида азота L-NAME

В связи с тем, что блокада синтеза монооксида азота не полностью устраняла вызываемое дибазолом усиление эндотелийзависимой дилатации изолированного кольца аорты, можно предположить, что дибазол усиливал не только высвобождение монооксида азота, но и действовал на другие механизмы вазорелаксации. Одним из таких механизмов может быть активация АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток аорты, возникающая вследствие как прямого на них влияния, так и опосредованного через воздействие эндотелиальных факторов гиперполяризации, высвобождающихся

под влиянием дибазола. В связи с этим, на следующем этапе мы определяли влияние дибазола на функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов в условиях блокады

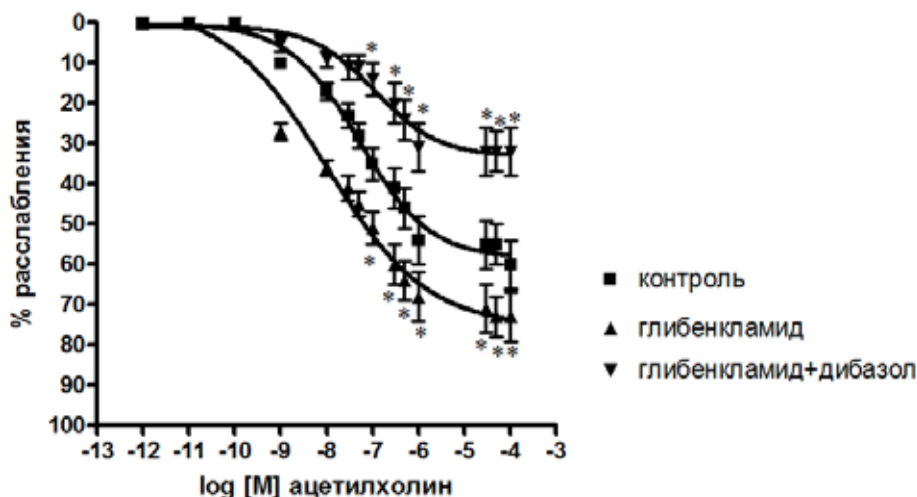
ВЛИЯНИЕ ДИБАЗОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА

После блокады K_{ATP} -каналов глицерофосфатом вызываемая ацетилхолином релаксация была больше, чем в контроле при концентрации ацетилхолина ($10^{-6} M$), и со-

ставляла 70% от предварительного предсокращения (рисунок 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что после блокады $K_{ATФ}$ -каналов EC_{50} была достоверно меньше, чем в контроле, и составляла $1,56 \times 10^{-8} M$ ($p < 0,05$, по сравнению с контролем). Подобное явление может быть связано с тем, что после блокады

$K_{ATФ}$ -каналов глибенкламидом увеличивалась чувствительность гладкомышечных клеток аорты к высвобождаемому эндотелием монооксиду азота. Таким образом, можно заключить, что глибенкламид, в равной степени, как и дибазол, усиливал индуцируемую ацетилхолином NO-зависимую релаксацию сегмента аорты.



Примечание: По оси абсцисс – Log концентрации ацетилхолина, по оси ординат – % расслабления.

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных.

Рисунок 2 – Влияние дибазола на функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов

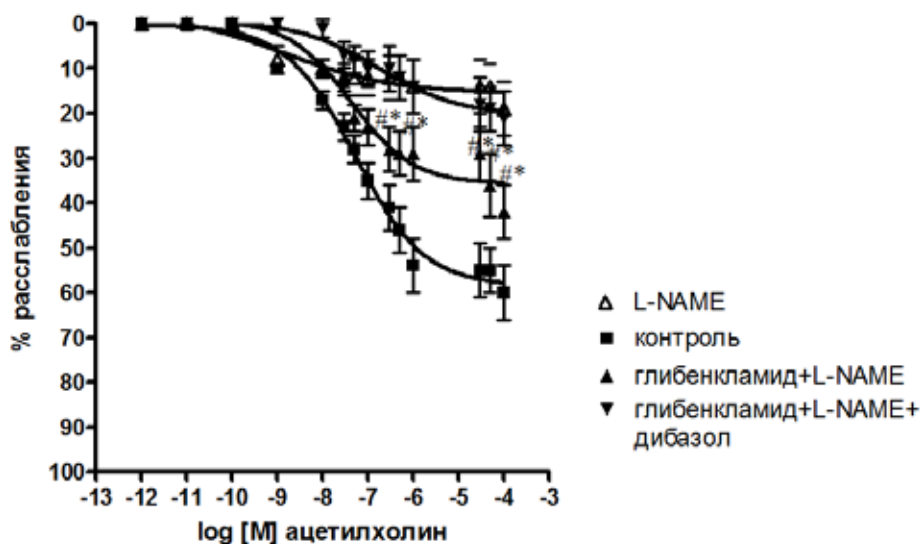
Совместное воздействие дибазола и блокатора $K_{ATФ}$ -каналов глибенкламида приводило к снижению вазодилатации аортальных колец в ответ на действие ацетилхолина при его концентрациях $5 \times 10^{-7} - 3 \times 10^{-5} M$ в среднем на 20% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем, рисунок 2). При этом уменьшалась и чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину по сравнению с контрольными показателями $EC_{50} - 9,21 \times 10^{-8} M$ (для сравнения в контроле $EC_{50} - 1,44 \times 10^{-7} M$).

При блокаде синтеза монооксида азота L-NAME и $K_{ATФ}$ -калиевых каналов глибенкламидом дилатация кольца аорты достигала максимума при концентрации ацетилхолина в ванночке $10^{-5} M - 42\%$ (для сравнения, сочетание дибазола и L-NAME дилатация составила 33%, рисунок 3) и была выражена в большей степени, чем в группе животных с заблокированной системой синтеза NO, но без добавления глибенкламида (10%) ($p < 0,05$, по сравнению с группой «L-NAME»).

Введение в перфузионный раствор дибазола на фоне блокады $K_{ATФ}$ -калиевых ка-

налов глибенкламидом и системы синтеза монооксида азота L-NAME сопровождалось эндотелийзависимой вазодилатацией, выраженной в той же степени, что и при действии только L-NAME, и составляло в среднем 12% (рисунок 3). Чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину была выражена в той же степени, что и в контрольной группе животных, EC_{50} составляла $1,84 \times 10^{-7} M$. Следовательно, дибазол устранял усиление эндотелийзависимой вазорелаксации кольца аорты, вызываемое глибенкламидом как с интактной системой синтеза монооксида азота, так и при ее блокаде.

Представленные данные свидетельствуют о том, что и дибазол, и глибенкламид, как в условиях интактной, так и заблокированной системы синтеза NO демонстрируют повышение чувствительности гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину. Можно предположить, что дибазол частично реализует свой эффект через активацию $K_{ATФ}$ -калиевых каналов, расположенных в гладких миоцитах артериальных сосудов.



Примечание: По оси абсцисс – Log[M] ацетилхолина, по оси ординат – % расслабления.
 * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой «L-NAME».

Рисунок 3 – Влияние дибазола на функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов в условиях блокады синтеза монооксида азота L-NAME

В результате проведенного исследования было установлено, что дибазол усиливает эндотелийзависимую вазодилатацию и увеличивает чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к высвобождаемому эндотелием монооксиду азота. Блокада синтеза монооксида азота L-NAME частично ограничивает, но полностью не предупреждает вазорелаксацию, вызываемую ацетилхолином в присутствии дибазола. Эти факты позволяют заключить, что дибазол модулирует функцию эндотелия через NO-зависимые механизмы и, вероятно, путем прямого (NO-независимая активация) действия на гладкомышечные клетки сосудов увеличивает образование растворимой гуанилатциклазы (pГЦ), что приводит к накоплению цГМФ. Последний активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы, а также кальцийзависимую АТФ-азу, участвующих в дефосфорилировании легких цепей миозина, что приводит к выходу ионов кальция из мышечных волокон и в конечном итоге к вазодилатации [8].

Блокада K_{ATP} -чувствительных калиевых каналов глибенкламидом в равной степени, как и дибазол, усиливает эндотелийзависимую вазодилатацию и увеличивает чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к высвобождаемому эндотелием монооксиду азота. Совместная блокада синтеза монооксида

азота L-NAME и АТФ-чувствительных калиевых каналов глибенкламидом частично ограничивает, но полностью не предупреждает вазорелаксацию, вызываемую ацетилхолином. Анализ литературы и собственных исследований показал, что глибенкламид, являясь блокатором K_{ATP} -каналов, сам способен активировать NO-зависимый и NO-независимый механизмы активации цГМФ [9]. Эти данные наводят на мысль о том, что и дибазол, и глибенкламид имеют схожий механизм действия. Учитывая тот факт, что цГМФ – активный внутриклеточный посредник, регулирующий работу мембранных ионных каналов, процессы фосфорилирования белков (через протеинкиназы), активность фосфодиэстеразы, а также другие реакции, можно предположить, что дибазол через NO-зависимый механизм активации вторичного посредника цГМФ может модулировать активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов. цГМФ-зависимые протеинкиназы способны фосфорилировать домены K_{ATP} -калиевых каналов, тем самым способствуя вазо- и кардиопротекции [10, 11]. Мийоши с соавторами [12] продемонстрировали, что монооксид азота повышает активность АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, известно о прямой активации митохондриальных K_{ATP} -калиевых каналов экзогенным монооксидом азота. Активацию

АТФ-чувствительного калиевого канала рассматривают как потенциальный механизм защиты миокарда в раннем и позднем ишемия-реперфузионном повреждении [13].

Совместное использование дибазола и блокатора АТФ-чувствительных калиевых каналов глибенкламида приводит к снижению эндотелийзависимой вазодилатации в отличие от их раздельного воздействия. Этот факт объясняется тем, что при однонаправленном действии дибазола и глибенкламида, вероятно, наблюдается десенсиитизация растворимой гуанилатциклазы (p-ГЦ). Взятые вместе эти факты привели нас к предположению о том, что чувствительность системы растворимой гуанилатциклазы и накопление ц-ГМФ в гладкомышечных клетках, по-видимому, регулируется количеством воздействующего на нее NO. В случае гиперпродукции она значительно снижается и тем самым предупреждает избыточность или компенсирует недостаточность его вазодилаторного эффекта. Эти предположения согласуются с данными других исследователей. В частности, Deel E.D. и соавторы в 2007 показали, что гиперэкспрессия конституциональной NO-синтазы снижает сосудорасширяющий эффект и чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к монооксиду азота, вероятно, в результате изменения активности гуанилатциклазы [14]. Также известно, что длительное воздействие доноров NO на гладкомышечные клетки приводит даже к подавлению экспрессии генов, ответственных за синтез p-ГЦ [15]. Кроме того, пролонгированная экспозиция *in vitro* и *in vivo* сосудистой гладкой мышцы с донорами NO приводит к уменьшению ответной реакции на его последующее добавление [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время известно, что дисфункция эндотелия с дефицитом монооксида азота может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и является причиной развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и т.д. Таким образом, эндотелий представляет собой терапев-

тическую мишень при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из путей коррекции эндотелиальной дисфункции является фармакологическая стимуляция функциональной активности эндотелиоцитов.

В данной работе мы впервые показали, что дибазол модулирует эндотелийзависимую вазодилатацию, а также функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов. Во-первых, возрастающий под влиянием дибазола релаксирующий эффект обусловлен усилением продукции монооксида азота эндотелиального происхождения. Во-вторых, вазодилаторное действие дибазола реализуется как через NO-зависимые, так и NO-независимые механизмы действия.

SUMMARY

S.S. Lazuko, S.S. Skrinaus
DIBAZOL MODULATES
ENDOTHELIUM-DEPENDENT
RELAXATION AND FUNCTIONAL
ACTIVITY OF ATP-SENSITIVE
POTASSIUM CHANNELS

The aim of the study was to elucidate the role of endothelium in dibazol NO- mediated vasodilation, as well as its effect on the functional activity of ATP - sensitive potassium channels of rat arterial vessels. It was found that dibazol enhances endothelium dilation of isolated rat aortic rings and the sensitivity of endothelial cells to acetylcholine. This suggests that the dibazol is means to modulate endothelium-dependent relaxation. Dibazol enhances not only the release of nitric oxide, but also acts on other mechanisms of endothelium-dependent dilation. The effect of NO is mediated partly by potassium channels of vascular smooth muscle cells. The blockade of the ATP- sensitive potassium channels leads to increased NO- mediated endothelium-dependent vasorelaxation in comparison with the control group animals, and by adding dibazol in a bath perfusion this effect disappeared. From the data we can conclude that, firstly, the mechanism of action of dibazol and glibenclamide is similar and, secondly, dibazol partially implements its effect through the activation of ATP-sensitive potassium channels.

Keywords: dibazol, ATP-sensitive potassium channels, endothelium, nitric oxide.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Москва: Новая волна, 2005. – 439 с.
2. Killy, D.G. Nitric oxide and Cardiac function / D.G. Killy, S.L. Baffigand, T.W. Smith // *Circulat. Res.* – 1996. – V.79. – P.363–380.
3. Nelson, M.T. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle / M.T. Nelson, J.M. Quayle // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – P. 799–822
4. Aversano, T. Blockade of the ATP-sensitive potassium channel modulates reactive hyperemia in the canine coronary circulation / T. Aversano, P. Ouyang, H. Silverman // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 69. – P. 618–622.
5. Role of sarcolemmal K_{ATP} channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice / M. Suzuki [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – P. 509–516.
6. Nakhostine, N. Adenosine contributes to hypoxia-induced vasodilation through ATP-sensitive K⁺ channel activation / N. Nakhostine, D. Lamontagne // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265. – P. H1289–H1293.
7. Activation of ATP-sensitive potassium channels contributes to reactive hyperemia in humans / P.F. Banitt [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. H1594–H1598.
8. Waldman, S.A. Cyclic GMP synthesis and function / S.A. Waldman, F. Murad // *Pharmacol. Rev.* – 1987. – Vol. 39. – P. 163–196
9. Wai-Kei Chan. Nitric oxide mediated endothelium-dependent relaxation induced by glibenclamide in rat isolated aorta / Wai-Kei Chan, Xiaoqiang Yao, Wing-Hung Ko, Yu Huang // *Cardiovascular Research.* – 2000. – Vol. 46. – P.180–187.
10. Cameron, JS. Role of ATP-sensitive potassium channels in long term adaptation to metabolic stress / J.S. Cameron, R. Baghdady // *Cardiovasc Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 788–796.
11. Gross, G.J. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs / G.J. Gross, J.A. Auchampach // *Circ Res.* – 1992. – Vol. 70. – P. 223–233.
12. Miyoshi, H. Nonendothelial-derived nitric oxide activates the ATP-sensitive K⁺ channel of vascular smooth muscle cells / H. Miyoshi, Y. Nakaya, H. Moritoki // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol.345. – P.47–49.
13. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide / N. Sasaki [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol.101. – P. 439–445.
14. Vasomotor control in mice overexpressing human endothelial nitric oxide synthase / van Deel E.D. [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. H1144–H1153.
15. Desensitization to nitroglycerin in vascular smooth muscle from rat and human / S.A. Waldman [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 35. – P. 3525–3531.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра нормальной физиологии,
тел. раб.: 8 (0212) 37-07-54,
e-mail: lazuko71@mail.ru,
Лазуко С.С.

Поступила 08.01.2014 г.